

Bölüm 4

OKSİDATİF STRES VE İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Nazmiye BİTGEN¹

Melike AKBULUT²

GİRİŞ

Oksidatif stres, hücrelerde ve dokularda oksijen reaktif türlerinin (ROS) üretimi ve birikmesi ile biyolojik bir sistemin bu reaktif ürünlerini detoksifikasyonu arasındaki dengesizliğin neden olduğu bir olgudur. ROS normalde oksijen metabolizmasının yan ürünleri olarak üretilir, buna rağmen çevresel stresörler (yani UV, iyonlaştırıcı radyasyonlar, kirleticiler ve ağır metaller) ve ksenobiyotikler (yani antiblastik ilaçlar) ROS üretimini büyük ölçüde artırmaya katkıda bulunur ve bu nedenle hücre ve doku hasarına (oksidatif stres) yol açan dengesizliğe neden olur.

Reaktif oksijen türleri veya serbest radikaller, normal hücrel metabolizma tarafından üretilebilir ve protein, lipid, DNA gibi biyomoleküllerle reaksiyona girerek hücrel hasara neden olurlar. Aynı zamanda dejeneratif değişikliklerden de sorumludurlar. Düşük konsantrasyonda serbest radikaller, fizyolojik düzenlemede ve hücrel sinyalleşme süreçlerinde hayati bir rol oynar, ancak yüksek seviyede hücrede zararlı değişikliklere neden olabilir. Bu bölümde, oksidatif stres ve insan sağlığı üzerine etkilerini vurgulayacağız.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi, nazmiyebitgen@gmail.com

² Yüksek Lisans Öğr., Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Genom ve Kök Hücre Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik AD, makbulut474@gmail.com

OKSİDATİF STRES

Reaktif oksijen türleri (ROS) moleküler oksijenden daha reaktif kimyasal aktiviteye sahip oksijen içeren maddelerdir. Normal şartlarda ROS sabit bir aralıktadır ve anti inflamatuvar, antibakteriyel tepkimelerde rol oynar. Dengenin bozulması ile ROS seviyesi artar ve hastalık oluşumuna yol açar (1). Süperoksit radikaller ($O_2\bullet-$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri ($\bullet OH$) yaygın olarak tanımlanan ROS'lardır ve biyolojik sistemler tarafından metabolik yan ürünler olarak üretilirler (2). Protein fosforilasyonu, birkaç transkripsiyonel faktörün aktivasyonu, apoptoz, bağışıklık ve farklılaşma gibi süreçlerin tümü, uygun bir ROS üretimine ve düşük seviyede tutulması gereken hücrelerde bulunmasına bağlıdır. ROS üretimi arttığında proteinler, lipidler ve nükleik asitler gibi önemli hücresel yapılar üzerinde zararlı etkiler göstermeye başlarlar (3). Çok sayıda çalışma, oksidatif stresin çeşitli hastalıkların (kanser, diyabet, metabolik bozukluklar, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar vd.) başlamasından ve/veya ilerlemesinden sorumlu olabileceğini göstermektedir (2).

Serbest radikaller hem endojen hem de eksojen kaynaklardan üretilir. Bağışıklık hücresi aktivasyonu, iltihaplanma, iskemi, enfeksiyon, kanser, aşırı egzersiz, zihinsel stres ve yaşlanma, endojen serbest radikal üretiminden sorumludur. Çevresel kirleticiler, ağır metaller (Cd, Hg, Pb, Fe ve As), bazı ilaçlar (siklosporin, gentamisin vd), kimyasal çözücüler, kullanılmış sıvı ve katı yağlar, sigara dumanı, alkol ve radyasyon maruziyetinin bir sonucu olarak eksojen serbest radikal üretimi oluşabilir. Bu eksojen bileşikler vücuda girdiğinde parçalanır veya metabolize edilir ve yan ürünler olarak serbest radikaller üretilir. (1).

Düşük veya orta konsantrasyonlarda tutulduğunda, serbest radikaller organizma için birkaç yararlı rol oynar. Örneğin, bazı hücresel yapıları sentezlemek ve konakçı savunma sistemi tarafından patojenlerle savaşmak için kullanılmaları gerekir. Aslında fagosit-

ler, istilacı patojenik mikropların yok edilmesi gerektiğinde onları serbest bırakabilmek için serbest radikalleri sentezler ve depolar. Özetle serbest radikaller, düşük veya orta seviyelerde tutulduğunda insan sağlığı için çok önemlidir (4).

Normal şartlarda antioksidan sistemi vücuttaki antioksidasyon ve oksidasyon dengesini korumakla görevlidir ve antioksidan savunması ROS üretimiyle denge halindedir, denge bozulduğunda ise ROS aracılı hasarlar oluşur (5). Prooksidan/antioksidan savunma sisteminin prooksidan lehine bozulması (6) ve ROS üretimindeki bu dengesizlik 'Oksidatif stres', oluşan hasar ise oksidatif hasar olarak adlandırılır (5). Hücrelerde aşırı ROS üretimi 'oksidatif stres' yoluyla hücreyi ölüm yolları olan apoptoz, nekroz ve otofajiye götürür. Düşük ROS seviyesi hücrenin hayatta kalma sinyallerini düzenlerken yüksek miktarda ROS oksidatif stres ve hücrenin ölümüne neden olmaktadır (1).

Oksidatif stres, maruz kalınan oksidanın artması, oksidanlara karşı korumanın azalması veya her ikisinin de olması ile gerçekleşir. Antioksidan enzim ve bileşikler, hücrelerin oksidasyonunu tam olarak engelleyemezler ve hasar meydana gelir. Özellikle bölünen hücreler ve oksidatif strese karşı oldukça hassastırlar. Oksidatif strese karşı organizmalar antioksidan ve onarım enzimlerinin üretimini hızla artırarak yanıt vermektedir (6).

Normal bir hücre oksidatif hasara uğradığında antioksidan enzimler ve bileşikler hücreyi hasara karşı korumaya çalışır. Bu koruma yeterli olmazsa hasara uğramış protein, lipid ve DNA'nın bir kısmı onarılır ya da tamamen parçalanarak yeniden üretilir. Hasar giderme mekanizması işe yaramazsa büyümesi tamamen durdurulur veya komşu hücrelere zarar vermemesi için apoptoza yönlendirilir. Nekroz ise oksidatif stresin çok yüksek seviyelerde meydana gelmesi ile oluşarak zar bütünlüğünün bozulmasına, programsız ölüm şekli olduğundan organellerin etrafa yayılarak inflamasyona yol açılmasına neden olur. Hücre ROS'a maruz kaldığında hücre

tipine bağlı olarak; proliferasyonun artması, yaşlanma, nekroz, apoptoz ve bölünmenin önlenmesi gibi hücre ölüm mekanizması yanıtı geliştirir (5).

Oksidatif strese maruz kalan hücrelerde redoks dengesini düzenlemek ve kendisini korumak için savunma enzimlerinde, transkripsiyon faktörlerinde ve yapısal proteinleri kodlayan genlerin aktivasyonunda artış gerçekleşir. ROS'lar hücrenin savunma mekanizması zayıfladığında hücre bileşenlerine ve genlere zarar vererek yaşlanmaya veya apoptozla hücre ölümüne yol açar, lipid peroksidasyonunu hızlandırarak hücre zarının yapısının bozulmasına, lipidlerin hareketliliğinin azalmasına, membran proteinlerinin oligomer yapı oluşturmasına, denatürasyona karşı dirençlerinin azalmasına, membran akışkanlığının bozulmasına neden olmaktadır (7).

Oksidatif stres sırasında üretilen ROS, otofajiyi de indükleyebilmektedir. Otofaji ne kadar 'kendi kendini yeme' olarak adlandırılrsa da yaptığı hücre içi temizlik yöntemi ile hücre ölümünü geciktirebilir. Bu nedenle de oksidatif stres ve otofaji bağlantılıdır (1). ROS; glikoz, amino asit, serum veya besinlerce yoksun bırakılan hücrelerde otofaji indüksiyonunda etkilidir. Otofajinin bozulması ise oksidatif stresin birikmesine neden olur, hücreler apoptozdan korunmak için oksidatif stres ile otofajiyi indükler (8).

Oksidatif stres tarafından hasar almış bileşikler savunma mekanizmaları ile onarılır ya da Ubikuitin/proteazom kompleksi ve lizozom tarafından bozularak sistemden çıkarılırlar. Lizozomların reaktif oksijen türleri üzerinde etkisi bulunmaktadır; bu etki lizozomal zarda bulunan proteinlerin çapraz bağlanmasını sağlayarak lizozomal proton geçirgenliğinin artmasıyla pH'nın yükselmesine ve düşük pH'ta çalışan lizozomların parçalama yeteneğinin azalması şeklindedir. Lizozomlar, oksitlenmiş ve zarar görmüş hücre içi bileşenleri uzaklaştırmasıyla hücrede koruyucu rol oynamaktadır (9).

Oksidatif stres, sıkı bir şekilde kontrol edilmezse hem kronik hem de dejeneratif birçok hastalığın tetiklenmesinden sorumlu olabilir, ayrıca vücut yaşlanma sürecini hızlandırır ve akut patolojilere (travma, inme vb.) neden olabilir.

OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

ROS'lar, normal durumda hücrel metabolizmanın ürünüdür ve hücrel sinyal yolları için oldukça önemlidirler. Ancak bazı aşırı koşullarda, ROS'un bir sınıra kadar birikmesi, çeşitli hastalıklardan sorumlu patolojik duruma neden olabilir (10). Oksidatif stres sürecinde üretilen reaktif oksijen türleri, süperoksit radikali, hidroksil radikali ve hidrojen peroksittir. Oksidatif DNA hasarı çoğunlukla dolaylıdır ve radikallerin DNA'ya eklenmesi mutasyona neden olabilir, böylece hücre kanserli hale gelebilir. Mitokondriyal elektron taşıma zinciri (ETC), iç hücrel metabolizmada serbest radikallerin oluşumu için iç kaynak faktörü türlerinden biridir (11). Bu reaktif oksijen ara maddelerinin bazıları redoks sinyalinin ikincil habercileri olarak hareket edebilir ve normal hücrel sinyal yollarının bozulmasına neden olabilir (12).

Oksidatif Stres ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Oksidatif stres birkaç nörolojik hastalıkla (Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz, depresyon ve hafıza kaybı) ile ilişkilendirilmiştir (13).

Alzheimer hafızayı ve diğer temel zihinsel fonksiyonları paramparça eden bir tür hafıza kaybı hastalığıdır. Bu hastalıkta beyin hücreleri bağlantılarını kaybeder, dejenere olur ve sonunda hücreler ölür ve bu da yavaş yavaş hafıza kaybına neden olur. Son araştırmalar, Alzheimer'da oksidatif hasarın nöron kaybında ve demansa ilerlemede çok önemli bir rol oynadığını göstermiştir (14).

Metabolik hızları oldukça yüksek olan ve vücuda alınan oksijenin 1/5'ini tüketen nöronlar oksidatif strese karşı daha hassastır-

lar. Nöronlarda bulunan lipit, protein ve nükleik asitlerin oksidatif hasara uğraması Alzheimer'ın patolojik nedenleri arasında yer almaktadır. Oksidatif stres Alzheimer hastalığında önemli bir patofizyolojik değişiklik olarak kısır döngüler oluşturarak mitokondride işlev bozukluğuna neden olur (15).

Parkinson hastalığı da, endoplazmik retikulum ve oksidatif hasardan kaynaklanan bazı stres faktörlerinin neden olduğu yaygın bir nörodejeneratif hastalıktır (16).

Oksidatif Stres ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH'ler), çok faktörlü bir etiyojijiye sahip klinik antitelerdir ve genellikle çok büyük miktarda risk faktörü ile ilişkilidir; bunlardan en yaygın olarak bilinenleri hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara içme alışkanlığı, diyabet, dengesiz beslenme, stres ve hareketsiz yaşamdır. Son yıllarda, araştırma verileri, oksidatif stresin birçok KVH için birincil veya ikincil bir neden olarak düşünülmesi gerektiğine işaret etmektedir (17).

Oksidatif stres esas olarak ateroskleroz tetikleyicisi olarak işlev görür. Ateromatöz plak oluşumunun erken bir endotelial enflamasyondan kaynaklandığı ve bunun da yerinde alınan makrofajlar tarafından ROS oluşumuna yol açtığı iyi bilinmektedir. Dolaşımdaki LDL daha sonra reaktif oksijen türleri tarafından oksitlenir, böylece köpük hücre oluşumuna ve lipid birikimine yol açar. Bu olayların sonucu aterosklerotik plak oluşumudur. Hem in vivo hem de ex vivo çalışmalar, oksidatif stresin ateroskleroz, iskemi, hipertansiyon, kardiyomiyopati, kardiyak hipertrofi ve konjestif kalp yetmezliğindeki rolünü destekleyen kanıtlar sağlamıştır (18).

Oksidatif Stres ve Kanser

İnsanlarda kanser başlangıcı, endojen ve/veya ekzojen tetikleyicilerin aracılık ettiği hem hücrel hem de moleküler değişiklikleri gerektiren karmaşık bir süreçtir. Oksidatif DNA hasarının kan-

ser gelişiminden sorumlu uyarılardan biri olduğu zaten iyi bilinmektedir. Kansere, kromozomal anormallikler ve oksidatif stres tarafından belirlenen onkogen aktivasyonu tarafından yönlendirilebilir ve/veya teşvik edilebilir. Hidrolize DNA bazları, DNA oksidasyonunun yaygın yan ürünleridir ve kimyasal karsinogenlerdeki en ilgili olaylardan biri olarak kabul edilir (19).

Serbest radikaller, DNA onarımını engelleyen DNA hasarı için kanserojen molekül olarak önemli bir rol oynamaktadır. Serbest radikallerin nükleik asitlerin hidroksil grubuna saldırması, nükleik asidin mutasyona uğramasına neden olarak kansere neden olur. ROS, DNA hasarına neden olur ve DNA zincirinin kırılmasına veya bazların parçalanmasına yol açar. DNA'nın oksidatif ürünleri, anormal hücre büyümesine neden olan NF- κ B (nükleer faktör-kappa B) gibi bazı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu indükler. Serbest radikaller tarafından fosforilasyon nitrosasyonu ile transkripsiyon sonrası modifikasyon da kanser riskini indükler (20). Endojen ve eksojen uyarılar kanser gelişim sürecine katılır. DNA'nın sadece bazlarına değil, aynı zamanda deoksiribosil omurgasına da saldıran Oksijensiz radikallerin (OFR) oluşumu, ara oksijen indirgemesi yoluyla oluşan tek tür endojen hasar uyarıcısıdır. OFR, DNA hasarı için önemli bir kanserojen sınıftır (19).

Oksidatif Stres ve Solunum Yolu Hastalıkları

Çeşitli araştırmalar, sistemik ve lokal kronik inflamasyon ile belirlenen astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi solunum yolu hastalıklarının oksidatif stres ile bağlantılı olduğuna işaret etmiştir. Oksidanların, NF- κ B ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerini içeren farklı kinazların aktivasyonu yoluyla iltihaplanmayı arttırdığı bilinmektedir (21,22).

Oksidatif Stres ve Romatizmal Eklem İltihabı

Romatoid artrit, eklemleri ve çevre dokuları etkileyen, makrofajlar ve aktive edilmiş T hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik

inflamatuar bir hastalıktır. Enflamasyon bölgesindeki serbest radikaller, etkilenen hastaların sinoviyal sıvısındaki artmış izoprostan ve prostaglandin düzeylerinin gösterdiği gibi, bu sendromun hem başlamasında hem de ilerlemesinde önemli bir rol oynar (23).

Oksidatif Stres ve Böbrek Hastalıkları

Oksidatif stres, glomerül ve tübül interstisyel nefrit, böbrek yetmezliği, proteinüri ve üremi gibi böbrek aparatını etkileyen çok sayıda hastalıkta yer alır (24). Böbrekler, oksidatif stresten olumsuz etkilenir çünkü ROS üretimi, inflamatuar hücrelerin toplanmasını ve proinflamatuar sitokin üretimini indükleyerek bir ilk inflamatuar aşamaya yol açar. Bu erken aşamada, proinflamatuar mediatörler olarak TNF-alfa ve IL-1b ve ayrıca inflamatuar süreci sürdürmek için gerekli transkripsiyonel faktör olarak NF- κ B baskın bir rol oynar. İkinci aşama, hücre dışı matris sentezini düzenleyen TGF-beta üretimindeki bir artış ile karakterize edilir. Bu nedenle, oksidatif stres uyarımları böbrek dokuları üzerinde kronik olarak etki gösterdiğinde, sonuçlar iltihaplanmanın ilk aşaması ve daha sonra potansiyel olarak böbrek yetmezliğine yol açan organ fonksiyonunu bozan bol miktarda fibrotik doku oluşumu olacaktır. Siklosporin, takrolimus, gentamisin ve bleomisin gibi bazı ilaçların, lipid peroksidasyonu yoluyla serbest radikal düzeylerini ve oksidatif stresi artırmaları nedeniyle nefrotoksik oldukları bilinmektedir (24,25).

ANTIOKSİDANLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI

Antioksidanlar, ROS'u stabilize edebilen bileşiklerdir. Bu moleküller serbest radikallerin süpürücüleridir ve kolaylıkla oksitlenirler. Vitaminler, enzimatik olmayan antioksidanların en önemli sınıfıdır. C vitamini gibi suda çözünen ve A vitamini (retinoik asit veya retinol) ve E vitamini gibi yağda çözünen iki sınıfı vardır. E Vitamini (α -tokoferol), serbest radikaller tarafından saldırıya

uğrayan biyomembranların biyomoleküllerinin korunmasında önemli aktivitesi olan baskın bir temizleyicidir (26). E vitamini takviyesi ve muhtemelen C vitamini, hem sigara içenlerde hem de içmeyenlerde lipit oksidatif hasarını önemli ölçüde azaltabilir, bu nedenle antioksidan vitamin takviyesinin insanlarda oksidatif hasarı azalttığı sonucuna varabiliriz. Antioksidanlar serbest radikali stabilize etmek için elektronlarını bağışlarlar ve serbest radikallerin zararlı etkisini en aza indirecek şekilde kararlı bir bileşik haline getirirler (27).

SONUÇ

Oksidatif stres nedeniyle ROS oluşumu, hücre içindeki birçok patolojik durumdan sorumludur. Reaktif oksijen türleri formundaki oksijen, vücutta veya hücrede oksidatif stres oluşturan bir molekül görevi görür. ROS'un belirli bir sınıra kadar birikmesi, hücrede hücresel hasara ve hastalık durumlarına yol açan dejeneratif koşullara neden olur. Oksidatif stres, belirli bir ölçüde antioksidan enzimler tarafından en iyi şekilde dengelenebilen hücresel fenomendir. Çeşitli enzimatik / enzimatik olmayan antioksidanlar ve metabolik antioksidanlar, hücrede kendi kendini tamir etme mekanizmalarıyla dokudaki serbest radikallerin seviyesini azaltırlar.

Oksidatif stres ve serbest radikallerin genel olarak insan sağlığına zararlı olduğu bilinmektedir. Çok sayıda çalışma, aslında serbest radikallerin KVH'den kansere kadar çeşitli patolojilerin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Oksidatif strese karşı koyabilen ve bireylerin sağlığı üzerindeki etkilerini azaltabilen bileşikler sınıfı olarak antioksidanlar, biyomedikal araştırmalarda büyük ilgi görmektedir.

Özetle, oksidatif stresin ve serbest radikallerin farklı dokuları ve sistemleri etkileyen çeşitli patolojik durumlardan sorumlu olduğunu ve dolayısıyla insan sağlığına en önemli ve yaygın zararlardan biri olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Gao Q. Oxidative Stress and Autophagy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*; 2019;1206: 179-198. doi: 10.1007/978-981-15-0602-4_9.
2. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative medicine and cellular longevity*; 2017;2017: 8416763. doi: 10.1155/2017/8416763
3. Wu JQ, Koste TR, & Zhang XY. Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*; 2013;46: 200-206. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.02.015.
4. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*; 2002;82: 47-95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001.
5. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical society transactions*; 2007;35(5): 1147-1150. doi: 10.1042/BST0351147
6. Davies KJ. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB life*; 2000;50(4-5): 279-289. doi: 10.1080/713803728.
7. Elmas O, Elmas S. Eritrositlerde Oksidatif Stres Oluşumunda Rol Oynayan Özgül Mekanizmalar ve Koruyucu Antioksidan Sistemler. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*; 2020;7(3): 170-179. doi:10.47572/muskutd.827917.
8. Yun HR, Jo YH, Kim J, et al. Roles of autophagy in oxidative stress. *International journal of molecular sciences*; 2020;21(9): 3289. doi: 10.3390/ijms21093289.
9. Kaushik S, Cuervo AM. Hücre onarım mekanizması olarak otofaji: oksidatif stres sırasında şaperon aracılı otofajinin aktivasyonu. *Tıbbın moleküler yönleri*; 2006;27(5-6): 444-454.
10. Fanjul-Moles ML, López-Riquelme GO. Relationship between Oxidative-Stress, Circadian Rhythms, and AMD. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*; 2016; 1-30. doi: 10.1155/2016/7420637.
11. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & antioxidants on oxidative-Stress. *Journal of Dental & Allied Sciences*; 2012;1(2): 63-66. doi: 10.4103/2277-4696.159144.
12. Swarnkar S, Singh S, Mathur R, et al. A study to correlaterotenone induced biochemical changes and cerebral damage in brain areas withneuromuscular coordination in rats. *Toxicology*; 2010;272: 17-22. doi: 10.1016/j.tox.2010.03.019.
13. Halliwell B. Role of free radicals in neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs & Aging*; 2001;18: 685-716. doi: 10.2165/00002512-200118090-00004.
14. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*; 2000;71: 621-629. doi: 10.1093/ajcn/71.2.621s.

15. Smith MA, Rottkamp CA, Nunomura A, et al. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*; 2000;1502(1): 139-144. doi: 10.1016/S0925-4439(00)00040-5.
16. Xiaotian S, Jin L, John FC, et al. ATF4 protects against neuronal death in cellular Parkinson's disease models by maintaining levels of Parkinson's. *The Journal of neuroscience*; 2013;33(6): 2398-2407. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2292-12.2013.
17. Bahorun T, Soobrattee MA, Luximon-Ramma V, et al. Free radicals and antioxidants in cardiovascular health and disease. *Internet Journal of Medical Update*; 2006;1: 1-17. doi: 10.4314/ijmu.v1i2.39839.
18. Ceriello A. Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Diabetes Care*; 2008;31(2): 181-184. doi: 10.2337/dc08-s245.
19. Valko M, Izakovic M, Mazur M, et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and Cellular Biochemistry*; 2004;266(1-2): 37-56. doi: 10.1023/b:mcbi.0000049134.69131.89.
20. Simone R, Subhash CG, Madan MC, et al. Oxidative stress, inflammation and cancer: how are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*; 2010;49(11): 1603-1616. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
21. Hoshino Y, Mishima M. Antioxidants & redox signaling redox-based therapeutics for lung diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*; 2008;10: 701-704. doi: 10.1089/ars.2007.1961.
22. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *European Journal of Pharmacology*; 2001;429: 195-207. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01320-6.
23. Mahajan A, Tandon VR. Antioxidants and rheumatoid arthritis. *Journal of Indian Rheumatology Association*; 2004;12: 139-142.
24. Galle J. Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*; 2001;16: 2135-2142. doi: 10.1093/ndt/16.11.2135.
25. Massicot F, Martin C, Dutertre-Catella H, et al. Modulation of energy status and cytotoxicity induced by FK506 and cyclosporin A in a renal epithelial cell line. *Archives of Toxicology*; 1997;71: 529-531. doi: 10.1007/s002040050423.
26. Irshad M, Choudhary PS. Oxidant-antioxidant system: Role and significance in human body. *Indian journal of experimental biology*; 2002;40: 1233-1239.
27. McCall MR, Frei B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? *Free Radical Biology & Medicine*. 1998;26: 1034-1053. doi: 10.1016/s0891-5849(98)00302-5.

